AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT BASEL
(Vorsteher: Prof. Dr. Alfred Gigon)

DIE KONZENTRATIONSÄNDERUNGEN EINER IN DEN MAGEN INJIZIERTEN GLUCOSELÖSUNG ALLEIN UND ZUSAMMEN MIT OBERFLÄCHENAKTIVEN STOFFEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

NIKOLAUS JUDOVITS
ORADEA (RUMÄNIEN)

— 1937 —
BUCHDRUCKEREI JUL. HEUBERGER, STEINENVORSTADT 73 - TELEPHON 48.891 - BASEL

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT BASEL
(Vorsteher: Prof. Dr. Alfred Gigon)

DIE KONZENTRATIONSÄNDERUNGEN EINER IN DEN MAGEN INJIZIERTEN GLUCOSELÖSUNG ALLEIN UND ZUSAMMEN MIT OBERFLÄCHENAKTIVEN STOFFEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

NIKOLAUS JUDOVITS
ORADEA (RUMÄNIEN)

— 1937 —
BUCHDRUCKEREI JUL. HEUBERGER, STEINENVORSTADT 73 - TELEPHON 48.891 - BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. A. Gigon

* *
*

Tag der Promotion 23. Januar 1937

R UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Bisher wurde über die Resorption der Traubenzuckerlösung im Magen sehr wenig berichtet. Schon sein anatomisch-histologischer Bau lässt erkennen, dass dieses Organ für den Durchtritt von Lösungen vom Lumen her nach aussen hin sehr ungeeignet ist. Dies lässt sich dadurch begründen, dass beinahe die gesamte Mukosa von drüsigem Gewebe eingenommen wird. Von hier aus geht ein Sekretionsstrom in entgegensetztem Sinne, d. h. von der Schleimhaut nach dem Lumen hin. Als einer der ersten stellte v. Tappeiner Versuche über die Glucoseresorption im Magen an. Diese Versuche nahm er an narkotisierten Tieren vor, bei denen er den Pylorus unterbunden hatte. Es zeigte sich bei der Zusammenstellung der sich ergebenden Resultate eine geringgradige Resorption, was durch die folgende Tabelle belegt werden kann.

Gew. des Versuchstieres in g u. Versuchsdauer in Stunden	Injiz. Volum.	Rückständiges Volum.	Gelöste Stoffe	Deren Gewicht am Anfang des Versuches	Deren Gewicht am Ende des Versuches
Hund, 8000.	97.3	80.0 Reakt.	Glucose	1.73	1.63
3 ½ Stunden		neutr.	Na_2SO_4	0.568	0.477
Katze, 2 100	76.6	76.6 Reakt.	Glucose	1.280	1.250
3 Stunden		sauer	Taurin	0.670	0.954
Hund, 7 300	55.3	6.0 Reakt. stark	Pepton	10.7	9.6
3 Stunden		sauer			

Des weiteren wurde eine Beschleunigung des Durchtrittes festgestellt, wenn man zu der Glukoselösung Alkohol hinzugab.

Eine Reaktion in gleichem Sinne zeigt sich bei Zugabe von scharfen Gewürzen (Pfeffer). Brandl führt dies auf eine stärkere

Durchblutung der Schleimhaut zurück, während Jodlbauer die Hypothese aufstellte, dass es sich um eine direkte Reizwirkung auf das Epithel handle.

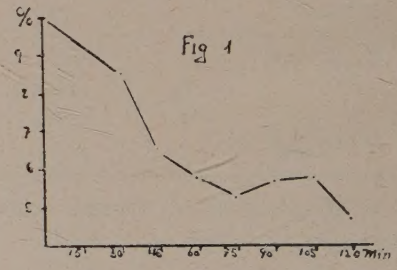
Bei all diesen Versuchen sind jedoch die Konzentrationsänderungen der Lösung im Magen ausser Acht gelassen worden. Diese Tatsache veranlasste mich, Versuche durchzuführen, bei denen auf diese Konzentrationsänderungen spezielles Gewicht gelegt wurde.

Die Experimente wurden an narkotisierten Ratten durchgeführt, wobei nach Laparatomierung der Pylorus unterbunden wurde. Zur Narkose ist 1 g Urethan / kg in 10%iger Lösung und Aether benützt worden. Nun nahm ich zu bestimmten Zeitpunkten mittels einer Spritze Punktionen am Magen vor. Das Punktat wurde auf einen Bang'schen Filtrierpapierstreifen gebracht und mit der Torsionswage gewogen. Der Extrakt, welcher durch Auswaschung mit Wasser gewonnen wurde, enthielt die Glucose, deren Konzentration man nach der Hagedorn-Jensen'schen Methode bestimmte. Wurde eine 10%ige Glucoselösung in den Magen injiziert, so ergaben sich, wie die Tabelle zeigt, folgende Konzentrationsverhältnisse:

Zeit	Mageninh. in mg. *)	Thiosulfat in ccm	Mittelwert	Glucose in %
0 h 30'	95,5	0,16 — 0,19	0,175	8,05
0 h 45'	114,5	0,205 — 0,215	0,21	6,50
1 h 00'	117,0	0,315 — 0,295	0,305	5,85
1 h 15'	129,5	0,275 — 0,315	0,295	5,35
1 h 30'	128,5	0,19 — 0,22	0,205	5,70
1 h 45'	102,0	0,47 — 0,46	0,465	5,85
2 h 00'	144,5	0,305 — 0,26	0,285	4,70

Leerversuch - 1,835, Titer - 2,045, Tier - 276,0 g. Injizierte Menge - 3,5 ccm

Es lässt sich dieser Versuch auch graphisch darstellen Fig. 1)

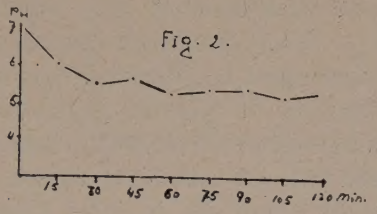


*) Die entnommenen Mengen wurden mit 5 ccm zweimal dest. Wasser extrahiert. Zur Titration wurden 0,2 ccm des Extraktes verwendet.

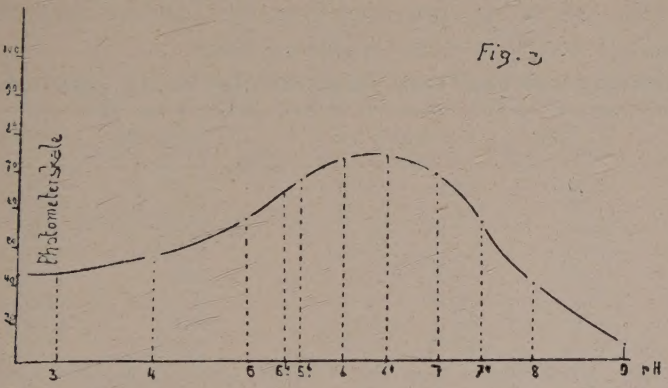
Bei all diesen Versuchen wurden zu gleicher Zeit die entsprechenden P_H-Werte anhand des Universalindikators B.D.H. London unter Verwendung eines Photometers festgestellt. Auch diese Resultate sind tabellarisch und graphisch erfasst worden (Fig. 2)

Zeit	P_H
0h 30'	5,50
0h 45'	5,60
1h 00'	5,35
1h 15'	5,44
1h 30'	5,40
1h 45'	5,29
2h 00'	5,36

Ausgangswert: 7,00



Die Ausführung der P_H-Bestimmungen wurde mit dem jeweils entnommenen auf 1:100 verdünnten Mageninhalt vorgenommen. Es wurden zu 2 ccm dieser verdünnten Lösung 2 Tropfen des genannten Universalindikators zugesetzt und damit eine Cuvette von 0,5 cm Dicke gefüllt. Instrumental wurde das Pulfrich'sche Stufenphotometer mit dem Gelbfilter S. 57. benützt. Die P_H-Werte ergeben sich aus folgender, empirisch aufgestellter Kurve (Fig. 3).*)



Da Verzàr in seinen Arbeiten den Beweis erbracht hat, dass es sich bei der Kohlehydratresorption z. T. um einen physikalischen Vorgang handelt, wobei noch zu berücksichtigen ist, dass die Resorption von Glucose und Galaktose im Darm infolge der

*) Die Kurve wurde mit gepufferten Lösungen aufgestellt, nach einer in der med. Universitätspoliklinik ausgearbeiteten, noch nicht publizierten Methode.

Phosphorylierungsprozesse eine „selektive" ist, die bezüglich der Resorption in dem Magen vollkommen ausgeschlosssen werden muss, so liegt der Gedanke nahe, die der vorher angegebenen Kurve entsprechenden Konzentrationsänderungen durch Modifikation der physikalischen Bedingungen zu beeinflussen. Dies lässt sich beispielsweise mit oberflächenaktiven Stoffen durchführen.

Nach dem Gibbs-Thomson'schen Satz ist die Grenzschicht jeder wässerigen kolloidalen Phase am dichtesten. Daraus geht hervor, dass der Widerstand gegen die Diffusion am grössten sein muss, wenn diese Grenzschicht, wie es bei den Zellen des Organismus der Fall ist, von einer echten Membran gebildet wird. Die Zelloberflächen, die in ihrer Gesamtheit eine semipermeable Membran darstellen, sind abhängig vom osmotischen Druck, der in dem sie umgebendenden Milieu herrscht. Die Richtung und Geschwindigkeit der osmotischen Diffusion ist abhängig von der Differenz der Oberflächenspannungen (Traube). Ein an der Aussenfläche eines kolloidalen Gebildes, z. B. einer Zelle angreifendes Agens kann möglicherweise seine Oberflächenwirkung auch im Innern desselben geltend machen, indem es Permeabilität und Gleichgewichtszustand desselben ändert.

Dass dem so ist, beweisen folgende Tabellen und Kurven, die sich aus den Versuchen ergeben haben.

Die Wirkung von Natrium-Taurocholat in 0,1%iger Lösung

Zeit	Mageninh. in mg. *)	Thiosulfat in ccm	Mittelwert	Glucose in %
0h 15'	110,0	0,16 — 0,195	0,177	6,75
0h 30'	117,0	0,175 — 0,18	0,177	6,40
0h 45'	108,0	0,225 — 0,24	0,232	6,65
1h 00'	109,0	0,21 — 0,285	0,247	6,60
1h 15'	113,5	0,23 — 0,21	0,22	6,45
1h 30'	80,0	0,695 — 0,725	0,71	6,95
1h 45'	107,0	0,39 — 0,375	0,382	5,85
2h 00'	123,5	0,275 — 0,275	0,275	5,75

Leerversuch - 1,745, Titer - 1,94, Tier - 209 g. Injizierte Menge - 3 ccm. Ausgangswert 10,0

Derselbe Versuch lässt sich graphisch folgendermassen darstellen (Fig. 4):

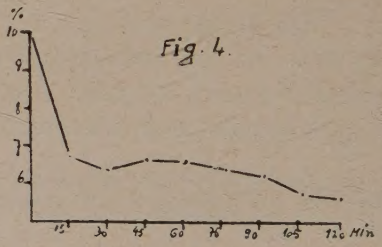


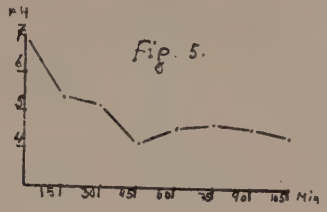
Fig. 4.

*) Siehe Fussnote S. 6.

Die Bestimmung der P_H-Werte bei dieser Versuchsanordnung ergibt Resultate, die sich der unten stehenden Tabelle und Kurve entsprechend verhalten (Fig. 5).

Zeit	P_H
0h 15'	5,4
0h 30'	5,2
0h 45'	4,2
1h 00'	4,6
1h 15'	4,7
1h 30'	4,6
1h 45'	4,6
2h 00'	4,4

Ausgangswert: 7,0



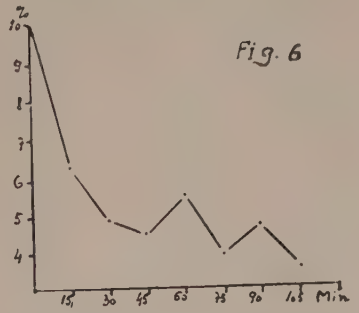
Die Wirkung des Oktylalkohols.

Es wurde zu 10 ccm einer 10%igen Glucoselösung 1 Tropfen Octylalkohol zugesetzt, nachher die Lösung filtriert und davon 3 ccm in den Magen injiziert. Die Konzentrationen gestalten sich entsprechend folgender Tabelle :

Zeit	Mageninh. in mg. *)	Thiosulfat in ccm	Mittelwert	Glucose in %
0h 15'	124,0	0,38 — 0,32	0,35	6,25
0h 30'	124,0	0,22 — 0,20	0,21	4,80
0h 45'	155,0	0,13 — 0,10	0,115	4,40
1h 00'	155,0	0,16 — 0,185	0,172	5,40
1h 15'	83,0	0,84 — 0,895	0,867	3,90
1h 30'	168,0	0,225 — 0,195	0,205	4,65
1h 45'	185,0	0,18 — 0,15	0,165	3,55
2h 00'	—	— — —	—	—

Leerversuch - 1,87, Titer - 1,88, Tier - 167 g. Injizierte Menge - 3 ccm.

Dasselbe graphisch dargestellt in Fig. 6:



Die Wirkung des Lecithins.

Um eine klare Lösung zu erhalten, wurde folgendermassen vorgegangen: 0,04 g Lecithin wurde mit 15 ccm Wasser erhitzt.

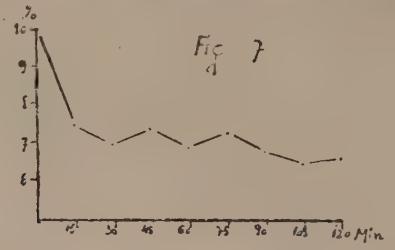
*) Siehe Fussnote S. 6.

Die heisse Lösung wurde mit 4 Tropfen einer 1/n Natronlaugenlösung versetzt und bis auf 100 ccm mit Wasser aufgefüllt. In dieser Lösung wurde dann Glucose in einem Mengenverhältnis von 10 : 100 aufgelöst.

Wie sich die Glucosekonzentrationen im Magen unter der Wirkung des 0,04%igen Lecithins verhalten, ist aus der folgenden Tabelle und Kurve ersichtlich (Fig. 7).

Zeit	Mageninh. in mg. *)	Thiosulfat in ccm	Mittelwert	Glucose in %
0 h 15'	112,0	0,530 — 0,525	0,527	7,55
0 h 30'	75,5	0,700 — 0,580	0,640	7,05
0 h 45'	96,5	0,290 — 0,265	0,277	7,40
1 h 00'	85,5	0,590 — 0,555	0,572	6,90
1 h 15'	95,0	0,360 — 0,355	0,357	7,35
1 h 30'	87,5	0,555 — 0,560	0,557	6,85
1 h 45'	101,5	0,440 — 0,430	0,435	6,55
2 h 00'	106,0	0,320 — 0,320	0,320	6,65

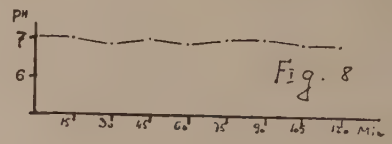
Leerversuch - 1,875, Titer - 2,015, Tier - 308,5 g. Injizierte Menge - 4 ccm.



Die gleichzeitige Bestimmung der P_H-Werte ergab folgende zahlenmässig und graphisch erfasste Resultate (Fig. 8).

Zeit	P_H
0 h 15'	6,95
0 h 30'	7,04
0 h 45'	6,91
1 h 00'	7,00
1 h 15'	7,00
1 h 30'	6,96
1 h 45'	6,96
2 h 00'	6,96

Ausgangswert: 7,0



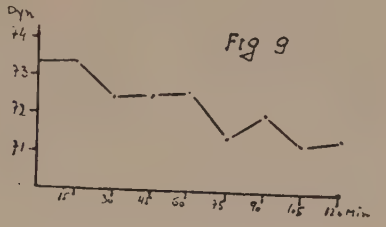
Alle diese angeführten Stoffe haben bezüglich der Oberflächenspannung eine verschiedene Wirkung gehabt. Dementsprechend wurde die Oberflächenspannung einer 10%igen Glucoselösung gleich

*) Siehe Fussnote S. 6.

73,3 Dyn unter Einwirkung von Natrium-Taurocholat auf 66,5 Dyn, von Octylalkohol auf 67,6 Dyn und von Lecithin auf 69,8 Dyn herabgemindert. Im Laufe der Versuche zeigte sich, dass die in den Magen injizierte Glucoselösung (10%ig), die keinerlei Zusatz erhielt, ihre Oberflächenspannung veränderte, was aus der folgenden Tabelle und Kurve ersichtlich ist (Fig. 9):

Zeit	Statische Oberflächenspannung in Dyn
0 h 15'	73,3
0 h 30'	72,4
0 h 45'	72,5
1 h 00'	72,6
1 h 15'	71,4
1 h 30'	72,0
1 h 45'	71,2
2 h 00'	71,4

Ausgangswert: 73,3



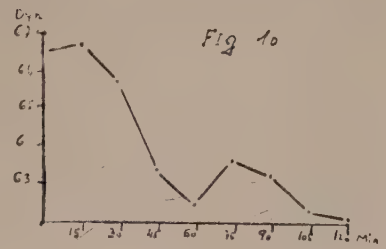
Die diesbezüglichen Untersuchungen wurden mit dem Mageninhalt angestellt, der jeweils entnommen und mit zweimal destilliertem Wasser auf 1 : 100 verdünnt worden war. Die Ausführung der Bestimmungen geschah nach der Ringmethode von Lecomte de Noüy.

Es wurden auch Bestimmungen über die intraventrikulären Oberflächenspannungsschwankungen der 10%igen Glucoselösung unter Zusatz von oberflächenaktiven Stoffen durchgeführt. All diese Versuchsresultate sind sowohl in Tabellenform als auch in graphischer Darstellung erfasst worden.

Es ergeben sich für die 10%ige Glucoselösung unter Zusatz von **Natriumtaurocholat** folgende Werte:

Zeit	Statische Oberflächenspannung in Dyn
0 h 15'	66,7
0 h 30'	65,7
0 h 45'	63,4
1 h 00'	62,5
1 h 15'	63,6
1 h 30'	63,2
1 h 45'	62,3
2 h 00'	62,1

Ausgangswert: 66,5

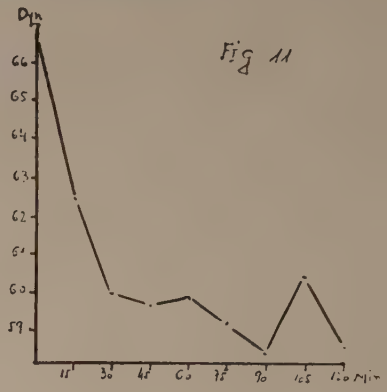


Die graphische Darstellung erfolgt unter Fig. 10.

Für die Kombination der 10%igen Glucoselösung mit **Octylalkohol** haben sich folgende Resultate ergeben:

Zeit	Statische Oberflächenspannung in Dyn
0 h 15'	63,3
0 h 30'	60,9
0 h 45'	60,5
1 h 00'	60,7
1 h 15'	60,0
1 h 30'	59,2
1 h 45'	61,2
2 h 00'	59,4

Ausgangswert: 67,6

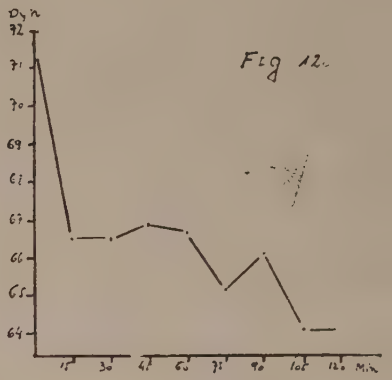


Die Versuche mit 10%iger Glucoselösung unter Zusatz von **0,04** % **Lecithin** führten zu folgenden Ergebnissen:

Zeit	Statische Oberflächenspannung in Dyn
0 h 15'	66,1
0 h 30'	66,1
0 h 45'	66,5
1 h 00'	66,3
1 h 15'	64,8
1 h 30'	65,7
1 h 45'	63,7
2 h 00'	63,7

Ausgangswert: 71,3

Es lässt sich dieser Versuch auch graphisch darstellen (Fig. 12)



Zum Schluss seien noch die Ergebnisse angeführt, die sich bei einer Untersuchung unter Zugabe von 10 % $CaCl_2$ zu der 10%igen Glucoselösung feststellen liessen.

Die Konzentrationsveränderungen im Magen nach Injektion von einer 10%igen Glucoselösung unter Zusatz von $CaCl_2$.

Zeit	Mageninh. in mg. *)	Thiosulfat in ccm	Mittelwert	Glucose in %
0h 15'	89,5	0,465 — 0,490	0,477	7,30
0h 30'	75,5	0,835 — 0,900	0,867	6,05
0h 45'	97,5	0,325 — 0,300	0,312	6,55
1h 00'	96,0	0,460 — 0,480	0,470	6,85
1h 15'	93,0	0,460 — 0,500	0,480	7,00
1h 30'	99,0	0,540 — 0,595	0,567	6,01
1h 45'	120,5	0,460 — 0,480	0,470	5,60
2h 00'	113,0	0,550 — 0,535	0,542	5,60

Leerversuch - 1,89, Titer - 1,92, Tier - 235,5 g. Injizierte Menge - 3,5 ccm.

Die graphische Darstellung obiger Resultate erfolgt unter Fig. 13.

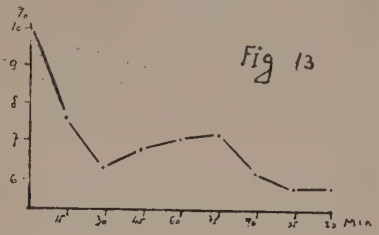


Fig 13

Bei derselben Versuchsordnung verhalten sich die P_H-Werte im Magen folgender Tabelle und Kurve entsprechend (Fig. 14)

Zeit	P_H
0h 15'	4,0
0h 30'	4,0
0h 45'	3,9
1h 00'	4,0
1h 15'	4,0
1h 30'	3,9
1h 45'	4,0
2h 00'	6,5

Ausgangswert: 7,0

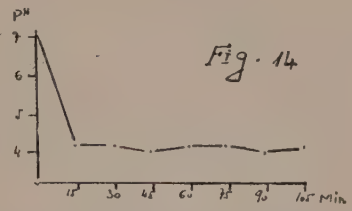


Fig. 14

Die gleichzeitig bestimmten Oberflächenspannungsschwankungen der in den Magen injizierten Lösung zeigen folgenden Verlauf:

Zeit	Statische Oberflächenspannung in Dyn
0h 15'	68,3
0h 30'	66,8
0h 45'	67,8
1h 00'	67,6
1h 15'	67,2
1h 30'	63,7
1h 45'	64,1
2h 00'	63,5

Ausgangswert: 73,3

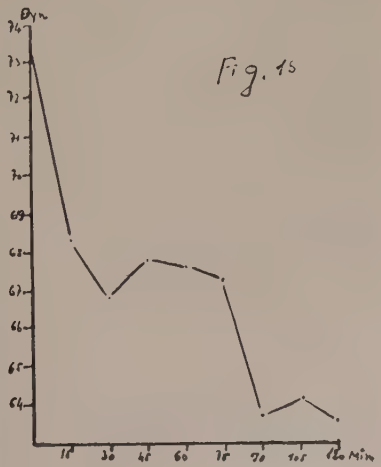


Fig. 15

*) Siehe Fussnote Seite 6.

Zusammenfassung.

Um einen leichten Überblick der dargestellten Versuchsergebnisse zu ermöglichen, sei hier noch eine kurze Zusammenfassung derselben angeführt.

Versuch mit 10%iger Glucoselösung: Er weist einen Abfall der Konzentration auf, wobei der praktisch genommen isotonische Wert von 5,35% nach 1h15' erreicht wird. Die tiefste Konzentration, welche sich im Verlauf von 2 Stunden zeigt, ist 4,7%.

Die Oberflächenspannungen der im Magen befindlichen Lösung schwanken zwischen 73,3 und 71,4 Dyn. Ausgangswert = 73,3 Dyn.

Die P_H-Werte im Magen schwanken zwischen 5,6 und 5,29.

Versuch mit 10%iger Glucose und 0,1 % Natrium-Taurocholat: Hier wird gleich nach 15' ein Konzentrationsabfall bis zu 6,75% beobachtet. Der tiefste Wert wird nach 2 Stunden Versuchsdauer mit 5,75% erreicht.

Die Oberflächenspannungen schwanken zwischen 66,7 und 62,1 Dyn. Bemerkenswert ist die Zunahme der Oberflächenspannung der in dem Magen verweilenden Lösung nach 15 Minuten bis 66.7 Dyn im Vergleich mit dem Ausgangswert = 66,5 Dyn.

Die P_H-Werte schwanken zwischen 5,4 und 4,2. Ausgangswert = 7,0.

Versuch mit 10%iger Glucose und Octylalkohol: Nach 30 Minuten ist die Lösung schon hypotonisch (= 4,8%), um nach einer Stunde genau isotonisch zu werden. Der tiefste erreichte Wert an Glucosekonzentration während zwei Stunden Versuchsdauer ist 3,55%.

Die Oberflächenspannungen schwanken zwischen 63,3 und 59,2 Dyn. Ausgangswert der Lösung 67,6 Dyn.

Versuch mit 10%iger Glucoselösung und 0,04% Lecithin: Hier zeigte sich ein allmählicher Abfall der Glucosekonzentration, der aber doch rascher verläuft als bei dem Versuch mit reiner Glucose. Im weiteren Verlauf zeigten sich Schwankungen in beiden Richtungen. Der niedrigste Wert an Glucosekonzentration, der nach zweistündiger Versuchsdauer erreicht wird, ist 6,55%.

Die Oberflächenspannungen der in den Magen injizierten Lösungen zeigen auch Schwankungen. Die zwei extremen Werte sind 66,5 und 63,7 Dyn. Bemerkenswert ist der Anstieg

der Oberflächenspannung nach 45 Minuten auf 66,5 Dyn. Ausgangswert der Lösung: 71,3 Dyn.

Die P_H-Werte schwanken zwischen P_H 7,04 u. 6,91. Ausgangswert: P_H = 7,0.

Versuch mit 10%iger Glucose und 10 % $CaCl_2$: Es zeigt sich ein Konzentrationsabfall der Glucoselösung bis auf 6 %. Dieser Wert lässt sich nach 30 Minuten ermitteln. Hier beginnt eine Konzentrationsänderung, wobei nach einer Stunde 15 Minuten der Wert von 7,0 % erreicht ist. Im weiteren Verlauf des Versuches wird die Lösung verdünnt, sodass sich nach einer Stunde 45 Minuten die Konzentration von 5,6 % einstellt. Es wäre bei diesem Versuch von vorneherein eine Verzögerung der Verdünnung zu erwarten, wenn wir den Versuch mit reiner Glucose zum Vergleich heranziehen, da das Calcium die Kappillardurchlässigkeit herabsetzt. Wenn man aber das Verhalten der Oberflächenspannungen der im Magen verweilenden Lösung in Betracht zieht, dann kann man den beschleunigten Konzentrationsabfall durch das Sinken der Oberflächenspannung erklären. Dies kann man umso eher, als ja die Schwankungen der Oberflächenspannung auch bei diesem Versuch mit den Schwankungen der Glucosekonzentrationen einhergehen.

Endergebnisse.

Die erhaltenen Resultate zeigen im Allgemeinen die Tendenz eine Isotonie der im Magen befindlichen Lösung zu erreichen.

Die Vorgänge, welche von den Zellen vollzogen werden, um diese Isotonie herzustellen, unterliegen der Beeinflussbarkeit oberflächenaktiver Mittel, was ohne weiteres ersichtlich ist. Man kann eine Regel aufstellen, wonach die Verdünnungsvorgänge bei Anwendung von hypertonischen Lösungen umso schneller vor sich gehen, je tiefer die Oberflächenspannung der zu untersuchenden Lösung ist. Selbstverständlich dürfen nicht nur die absoluten Werte der statischen Oberflächenspannungen in Betracht gezogen werden, sondern es müssen auch die Veränderungen derselben von einem Wirkungsmoment bis zum andern im Sinne der Erhöhung bzw. Erniedrigung der Oberflächenspannung beachtet werden.

Es ist auch angezeigt, bei der Ausführung der Oberflächenspannungsbestimmungen immer den statischen Wert als grundlegend

anzusehen, denn im Moment der Einwirkung kann die Oberflächenspannung des betreffenden Stoffes als statisch aufgefasst werden.

Ich benütze diese Gelegenheit, Herrn Prof. Dr. Alfred Gigon für seine Anregung zu dieser Arbeit und seine wertvollen Ratschläge meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Brandl: Ueber die Resorption und Sekretion im Magen und deren Beeinflussung durch Arzneimittel. Z. Biol. 1892, 29
2. Jodlbauer: Arch. internat. Pharmaco-Dynam. 1902, 10.
3. Kobayashi: Acta scholae med. Kioto 1926, 8, 465.
4. Lipschitz: Berichte über die ges. Physiol. Bd. 42. S. 572
5. Meyer-Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie. 1933 S. 2 - 4
6. v. Tappeiner: Z. Biol. 1880, 16.
7. Verzàr: Die Resorption aus dem Darm. Bethes Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 4.
8. Verzàr: Die Aktivität der Darmschleimhaut bei der Resorption. Schweiz. med. Wochenschrift 15, 1935 No. 25, S. 569.